



TERVEYDEN JA
HYVINVOINNIN LAITOS

Ilkka Julkunen
Matti Waris
Terho Heikkinen

Pandeemiset influenssarokotevaihtoehdot

TYÖPAPERI

TYÖPAPERI 23/2018

Ilkka Julkunen, Matti Waris, Terho Heikkinen

Pandeemiset influenssarokotevaihtoehdot



TERVEYDEN JA
HYVINVOINNIN LAITOS

© Kirjoittajat ja Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

ISBN 978-952-343-138-6 (verkkojulkaisu)

ISSN 2323-363X (verkkojulkaisu)

<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-138-6>

Helsinki, 2018

Raportin kirjoittajat

Ilkka Julkunen¹, LKT, professori

Matti Waris^{1,2}, FT, dosentti

Terho Heikkinen^{3,4}, LT, professori

¹Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto,

²TYKS Kliininen mikrobiologia

³Kliininen laitos, Turun yliopisto

⁴TYKS Lastenklินิกka

Sisältö

Raportin kirjoittajat.....	3
1 Yhteenveto	5
2 Tehtävänanto ja sen tavoitteet.....	5
3 Influenssavirusinfektiot ja -rokotteet	5
4 Eri valmistajien rokkeet ja niiden yksityiskohtaiset ominaisuudet.....	9
4a Astra Zeneca/MedImmune: Elävä heikennetty influenssarokote (LAIV).....	9
4b Seqirus (CSL) ex Novartis: MF59-adjuvantoitu Foclivia®.....	11
4c GSK: AS03-adjuvantoitu Adjupanrix®.....	12
4d Sanofi Pasteur: Panenza®.....	15
5 Kirjallisuusviitteet.....	17
6 Kuvat	22
7 Taulukko	24

1 Yhteenveto

Influenssavirukset muodostavat merkittävän pandemiauhkan suuren muuntautumiskykynsä takia. Tätä pandemiauhkaa ja taudin aiheuttamaa sairastavuutta voidaan torjua rokotteiden avulla. Prepandeemisia ja pandeemisia influenssaviruksia vastaan on kehitetty monia eri rokotevaihtoehtoja. Näitä ovat mm. GSK:n AS03-adjuvantoitu hajotettu kokovirusrokote, Seqiruksen MF59-adjuvantoitu subunit-rokote, MedImmunen elävä heikennetty influenssarokote ja Sanofi Pasteurin adjuvantiton split-rokote. EMA:n myyntilupa on olemassa yli 6 kk:n ikäisille henkilöille GSK:n ja Seqiruksen prepandeemisille rokotteille. MedImmunen rokotteiden osalta EMA:n myyntilupa koskee 24 kk–<18-vuotiaita lapsia ja nuoria. GSK:n ja Seqiruksen rokotteiden immunogeenisyys on hyvä. GSK:n Pandemrix®-rokotteeseen yhdistetty narkolepsiariski on perusteltua ottaa huomioon pandemiarokotteen kokonaisturvallisuuden kannalta. MedImmunen elävä heikennetty rokote olisi vaihtoehto lapsille ja nuorille. Sanofi Pasteurin rokotteiden prepandeemisten virusten immunogeenisyys on epäselvä, joten tämän yrityksen tuotteen toimivuudesta edellytetään lisänäyttöä sekä myyntilupaa Euroopassa.

2 Tehtävänanto ja sen tavoitteet

THL on pyytänyt Turun yliopiston ja TYKS:n asiantuntijoilta selvitystä myyntiluvallisten tai pandemia-tilanteessa ehdollisesti myyntiluvallisten influenssarokotteiden ominaisuuksista, niiden immunogeenisyydestä, mahdollisista haittavaikutuksista, suojatehosta ja käyttökelpoisuudesta mahdollisen uuden influenssapandemian torjunnassa. Selvityksen sisältämää tietoa on tarkoitus käyttää pandeemisen influenssarokotteen ostovaraussopimuksen tarjouskilpailutuksen valmistelussa. Tässä selvityksessä kiinnitetään huomiota erityisesti rokotteiden tehoon ja turvallisuuteen.

3 Influenssavirusinfektiot ja -rokotteet

Influenssavirusiin kuuluvat influenssa A-, B- ja C-virukset. Influenssa A-virukset esiintyvät luonnossa linnuissa, sioissa, ihmisissä ja joissakin muissa nisäkäslajeissa, kun taas influenssa B- ja C-virukset ovat pääsääntöisesti ihmisen viruksia. Influenssa A-virukset aiheuttavat vuosittaisia epidemioita ja usein vuosikymmenien välein esiintyviä pandemioita. Influenssa B- ja C-virukset eivät ole aiheuttaneet pandemioita. Influenssavirukset muuntuvat mutaatioiden (antigenic drift) ja eri viruskantojen välillä tapahtuvien geenien vaihtumisen (antigenic shift) seurauksena. Influenssa A-viruksen genomi koostuu 8:sta erillisestä RNA-juosteesta, mikä mahdollistaa geenien helpon vaihtumisen eri viruskantojen välillä. Uusi pandeeminen virus voi syntyä reassortation kautta, jos vähintään kaksi erilaista influenssa A-viruskantaa lisääntyy samassa eläimessä (useimmiten lintu tai sika). Viruksen pintaproteiinigeenien, hemagglutiniini- (H tai HA) ja neuraminidaasigeenien (N tai NA), joiden perusteella A-virukset tyypitetään, vaihtuminen on useimmiten liittynyt uuden pandeemisen viruksen syntyyn. H-geenejä tunnetaan 18 ja N-geenejä 11, mutta erityisesti ihmisinfektiota aiheuttavat pandeemiset virukset ovat liittyneet H1-H3- ja N1-N2-geeneihin (erityisesti H1N1-, H2N2- ja H3N2-tyypit). Pandeeminen virus on tähän mennessä ollut sellainen, että väestöllä ei ole ollut aiempaa immuniteettia tai immuniteetti on ollut vähäinen uutta virustyyppiä vastaan. Viimeisen 100 vuoden aikana maailmassa on ollut ainakin 5 pandemiaa: vuoden 1918 H1N1-pandemia (”espanjantauti”), vuoden 1957 H2N2-pandemia (”aasialainen”), vuoden 1968 H3N2-pandemia (”hongkongilainen”), vuoden 1977 H1N1 (”venäläinen”) ja vuoden 2009 H1N1-pandemia (”sikainfluenssa”). Kuolleisuus näihin pandemioihin on ollut arviolta 30–50 miljoona

(espanjantauti), 1 miljoona (aasialainen), 1–3 miljoonaa (hongkongilainen), <1 miljoona (venäläinen) ja 0,4–0,8 miljoonaa (sikainfluenssa). Luotettavimmat arviot vuoden 2009 sikainfluenssakuolleisuudesta viittaavat kuolleisuuden olleen n. 0,02 % sairastuneista (vanKerhove ym. 2013). Lisäksi erilaiset lintuinfluenssavirukset ovat aiheuttaneet yksittäisiä ihmisinfektioita (mm. H5N1, H5N2, H5N6, H6N1, H7N2, H7N7, H7N9, H9N2 ja H10N8), joista suurinta huomiota ovat saaneet H5N1 ja H7N9. Laboratoriovarmistettuja H5N1-tapauksia (6/2017) on raportoitu WHO:lle 16 maasta vuosina 2003–2018 yhteensä 860, joista 454 (53 %) on kuollut. Vuosina 2013–2018 Kiina on raportoinut WHO:lle n. 1 500 varmistettua H7N9-tapausta, joista n. 37 % on johtanut sairastuneen henkilön kuolemaan. Toistaiseksi lintuinfluenssavirukset eivät ole hyvin sopeutuneet ihmisiin, ja käytännössä kaikki infektioita ovat perustuneet viruksen siirtymiseen sairaista linnuista ihmisiin. Lintuinfluenssavirusten reseptori sijaitsee ihmisellä syväällä keuhkoissa tyypin II pneumosyyteissä, eivätkä nämä virukset pysty lisääntymään ylähengitysteiden soluissa, jolloin lintuinfluenssan siirtyminen ihmisestä toiseen on varsin epätodennäköistä.

Influenssaviruksia on torjuttu rokottein jo yli 50 vuoden ajan. Rokotevaihtoehtoja on useita, ja hyvin monet rokotteiden valmistajat ovat tuottaneet ihmisille tarkoitettuja influenssarokotteita. Tällä hetkellä Euroopassa rekisteröityjä rokotevalmisteita ovat eläviä heikennettyjä influenssaviruksia sisältävä rokote (2–<18-vuotiaille), viruksen pintaproteiineja sisältävä subunit-rokote, inaktivoituja ja hajotettuja viruksia/virusproteiineja sisältävät rokotteet ja jälkimmäiset yhdistettynä erilaisiin tehosteaineisiin, adjuvantteihin. Oheisessa kuvassa (kuva 1) on kaavamaisesti esitetty ihmisille tarkoitettujen eri influenssarokotevaihtoehtojen pandemian torjunnan näkökulmasta. Rekisteröityjen influenssarokotteiden ohessa kehitysvaiheessa on myös DNA-rokotteita ja universaaleja influenssarokotteita, mutta nämä rokotteet, lupaavista koetuloksista huolimatta, eivät ole vielä saaneet myyntilupaa ja siten ne eivät ole käytettävissä kausi-influenssa- tai pandemiarokotteina.

Influenssavirusten ja rokotevirusten määritelmiä

Influenssa A-, B- tai C-virukset ovat villin tyypin viruksia, joita esiintyy väestössä ja jotka aiheuttavat yksittäisiä tautitapauksia, infektioyrvästyksiä tai vuosittaisia epidemioita. Influenssatyyppi tarkoittaa joko influenssa A-, B- tai C-virusta (influenza type). Influenssa A-alatyyppi (subtype) tarkoittaa virusta, joka tyypitetään pintaproteiiniensa perusteella alatyypiin (ks. yllä esim. H1N1, H3N2). Influenssaviruskanta (strain) tarkoittaa tiettyä virusta, joka on eristetty yksittäisestä eläimestä tai ihmisestä. Viruskanta useimmiten identifioidaan immunologisin keinoin tai sekvenoimalla sen genomi (genotyyppi) tai genomien osia (esim. H- ja N-geenit). Influenssa B-viruksesta esiintyy kahta kehityshaaraa (Victoria- ja Yamagata-haarat), jotka ovat erkaantuneet toisistaan 1980-luvulla. Influenssa B-viruksilla ei ole alatyyppejä, mutta eri viruskantoja esiintyy ja ne määritetään samalla tavoin kuin influenssa A -virukset. Influenssa C-virus aiheuttaa ensi sijassa yksittäisiä tautitapauksia, ja infektiot ovat melko harvinaisia. Influenssa C-viruksista on myös olemassa eri kantoja.

Kausi-influenssavirukset ovat vuosittain esiintyviä villin tyypin viruksia, jotka ilmaantuvat epideemisinä pohjoiselle pallonpuoliskolle talviaikaan. Määritelmä tarkoittaa käytännössä ihmisen influenssa A/H1N1- tai A/H3N2- tai influenssa B- (joko Victoria tai Yamagata-kehityshaaran) viruksia.

Sikainfluenssa on influenssa A-virus, joka on löydetty sioista. Virus kuuluu tavallisimmin H1N1- tai H3N2-alatyyppien influenssa A-viruksiin ja virukset voivat lisääntyä sekä ihmisen että sian (ylä)hengitysteissä. Vuonna 2016 WHO:lle raportoitiin muutamia ihmisinfektioita, joita aiheuttivat sikainfluenssavariantit H1N2v ja H3N2v. Pandemista H1N1v (tai H1N1pdm09)-virusta kutsuttiin kansankielellä ”sikainfluenssaksi”, johtuen siitä, että se todennäköisesti siirtyi siasta (sioista) ihmiseen aiheuttaen vuoden 2009 pandemian. Virus oli tyypillinen pandeeminen, ihmisessä hyvin leviävä uudentyyppinen pandemiaviruskanta.

Lintuinfluenssa on linnuilla tavattu influenssa A-viruksiin kuuluva virus, joka voi olla lähes mitä tahansa alatyyppejä H1–16/N1–9. Tyypillisesti muu kuin H1- H2- tai H3-tyyppinen lintuinfluenssavirus tarttuu sairaista linnuista ihmiseen vain poikkeustapauksissa eikä virus ole toistaiseksi muuntunut sellaiseksi, että se lisääntyisi ihmisen ylähengitysteissä ja tarttuisi ihmisestä toiseen. Lintuinfluenssavirusten reseptorina toimii solun pinnan sialihappo, joka kiinnittyy galaktoosiin 2–3 -sidoksella. Lintuinfluenssan sialihapporeseptori löytyy linnun hengitysteistä ja suolistosta ja ihmisen alahengitysteiden tyypin II pneumosyyteistä. Lintuinfluenssavirusreseptoria ei löydy ihmisen ylähengitysteiden soluista. Kausi-influenssavirusten reseptorina toimii 2–6 -sidoksinen sialihappo, jollaisia rakenteita esiintyy ihmisen ja sian ylähengitysteissä.

Korkeapatogeeninen ja matalapatogeeninen lintuinfluenssavirus: Lintuinfluenssavirusta, joka aiheuttaa vakavan tai letaalin infektion linnuissa, kutsutaan korkeapatogeeniseksi (HPAI, highly pathogenic avian influenza). HPAI-virukset aiheuttavat suurta kuolleisuutta siipikarjassa, mistä lähes kaikki HPAI-ihmistartunnat ovat peräisin. Linnuissa korkeapatogeeninen virus leviää lähes kaikkiiin kudoksiin aiheuttaen vakavan infektion. Influenssaviruksen taudinaiheuttamiskyvyn edellytyksenä on, että viruksen pinnan hemagglutiniini pilkkoutuu viruksen kypsymisen aikana furiini-tyyppisten solun entsyymien vaikutuksesta (HA0 pilkkoutuu HA1- ja HA2-proteiiniosiin). Korkeapatogeenisen viruksen ominaisuuksiin kuuluu se, että HA0-proteiini pilkkoutuu erityisen helposti, jolloin viruksen infektiokyky kasvaa. Tätä pilkkoutumista edistää HA1-HA2-pilkkomiskohdan emäksiset aminohapot (Arg ja Lys), joita korkeapatogeenisillä viruksilla on yleensä 4–7. Myös muut viruksen geenialueet vaikuttavat influenssa A-virusten taudinaiheuttamiskykyyn (PB2-polymeraasi, nukleoproteiini ja NS-geenit). Matalapatogeeniset lintuinfluenssavirukset (LPAI, low pathogenic avian influenza) eivät aiheuta linnuissa yleistynyttä infektiota, vaan niiden aiheuttamat infektiot rajoittuvat yleensä suolistoinfektioiksi. LPAI-virusten HA1-HA2-pilkkoutumiskohdassa on yleensä vain 2–3 Arg-Lys-aminohappotähdettä.

Reassortantti influenssa A- tai B-virus on villin tyypin virus, jossa joku tai jotkut viruksen kahdeksasta geenijaksosta ovat vaihtuneet saman influenssatyyppin eri alatyyppeiden tai eri viruskantojen välillä. Luonnossa reassortatio voi tapahtua, jos kaksi tai useampi saman tyypin virus (joko A tai B) lisääntyy samanaikaisesti samassa eläimessä (useimmiten lintu tai sika) tai ihmisessä. Influenssa A- ja B-virusten välillä ei tapahdu reassortatiota geenien ja niiden koodaavien proteiinien yhteensopimattomuuden takia. Influenssa A- ja B-virukset voivat kuitenkin lisääntyä ihmisessä samanaikaisesti.

Rekombinantti influenssa A- tai B-virus: Geenikloonauksen ja geeniteknisin keinoin voidaan laboratorio-olosuhteissa valmistaa rekombinantti influenssa A- tai B-virus. Tällä tekniikalla voidaan valmistaa villin tyypin viruksen kaltainen virus tai lähes millainen tahansa reassortantti virus vaihtamalla eri virusten geenijaokkeita toisiinsa. Lisäksi mihin tahansa viruksen geenialueeseen voidaan tehdä kohdennetun mutageneesin avulla haluttuja muutoksia viruksen nukleotidijärjestykseen, mikä johtaa aminohappomuutoksiin viruksen proteiineissa. Näin voidaan esim. korkeapatogeenisen viruksen HA1-HA2-pilkkoutumiskohdan useat Arg-Lys-aminohapot mutatoita joiksikin muiksi aminohapoiksi, jolloin viruksen korkeapatogeenisuutta voidaan madaltaa. Rekombinantit virukset ovat nk. geenimuunneltuja organismeja (GMO), ja ne kuuluvat Euroopassa erityisen geenitekniikkalainsäädännön piiriin. Suomessa GMO-organismien valmistusta ja käyttöä valvoo STM:n Geenitekniikan lautakunta, joka myös antaa toimiluvan GMO-organismien käyttöön.

Influenssavirusrokotteet: Rokoteviruksena voi toimia villin tyypin viruskanta, reassortantti tai rekombinantti influenssa A- tai B-virus. Rokotevirukseksi valitaan yleensä epideemisesti yleinen tai kulloistakin vuosittaista epidemiaa hyvin edustava viruskanta. Suosituksen viruskantojen valinnasta tekee WHO:n asiantuntijaryhmä 2 kertaa vuodessa. Päätös pohjoisen pallonpuoliskon viruskannoista tehdään helmikuun loppuun mennessä ja vastaavasti eteläisen pallonpuoliskon rokotevirussuositus annetaan elokuun lopussa. Näin rokotteen valmistajilla on n. 6 kk aikaa valmistaa tarvittavat rokote-erät.

Reassortanttisissa ja rekombinanttisissa influenssa A-viruksissa villin tyypin viruksen sisäosien geenit on korvattu yleensä influenssa A/PR8/34 H1N1-viruksen sisäosien geenisäikeillä (PB1-, PB2-, PA-, NP-, M- ja NS-geenit), kun taas viruksen vaipan hemagglutiniini- (H) ja neuraminidaasi (N)-geenit ovat peräisin epideemisestä (kausi-influenssa), pandeemisesta tai prepandeemisesta viruskannasta. Reassortanttinen ja rekombinanttinen virus lisääntyy yleensä hyvin kananmunissa tai soluviljelmissä, jolloin virusten teollinen kasvatus helpottuu ja viruksen turvallisuus paranee, kun viruksen sisäosien geenit ovat peräisin vanhasta tunnetusta rokoteviruskannasta. Influenssa B-rokotevirusena käytetään villin tyypin virusta tai reassortanttisia tai rekombinanttisia viruksia.

Kausi-influenssarokote: Kausi-influenssarokote sisältää kaksi influenssa A-virusta, H1N1- ja H3N2-viruskannat, ja yhden tai kaksi influenssa B-viruskanta (Victoria- ja/tai Yamagata-viruskanta). Virusrokote on tällöin joko trivalenttinen tai tetravalenttinen. Rokotevalmistajat pyrkivät kehittämään tulevat kausi-influenssarokotteensa tetravalenttiseksi. Kausi-influenssarokotteiden suojatehoon vaikuttavat rokotevalmisteen ominaisuudet, rokotetun henkilön ikä ja perussairaudet, rokotuksen ajankohta ja rokoteviruskantojen yhteensopivuus epideemisten tautia aiheuttavien virusten kanssa.

Elävä heikennetty influenssavirusrokote: Elävä heikennetty influenssa A- tai B-virusrokote on tehty reassortation tai rekombinanttiteknologian avulla käyttäen viruspohjana (viruksen sisäosien geenit) kylmäadaptoituja influenssa A- ja B-viruskantoja. Rokoteviruskannat sisältävät epideemisen/pandemisen viruksen pintaproteiineja. Kylmäadaptoitu virus lisääntyy erityisesti matalammassa n. 32–33 asteen lämpötilassa, jolloin viruksen lisääntyminen rajoittuu rokotetun henkilön ylähengitysteihin. Kylmäadaptoituja viruksia on jatkoviljelty (pasasoitu) laboratoriossa soluviljelmissä niin, että virusten taudinaiheuttamiskyky on vähentynyt.

Pandeeminen influenssavirusrokote: Kun havaitaan aivan uudentyyppisen influenssa A-viruksen leviävän maailmanlaajuisesti, voi WHO julistaa pandemian alkaneeksi. Tällöin ja jo ennen pandemiajulistusta on identifioitu uudentyyppinen virus ja sen ominaisuudet on kartoitettu. Lisäksi pandemisesta viruksesta on yleensä tehty monia rokotekandidaatteja, joista valitaan tuotannollisiin tarkoituksiin paras viruskanta. Pandeeminen virus on yleensä monokomponenttivirusrokote, joka sisältää vain yhden viruskannan, pandemista virusta mahdollisimman hyvin edustavan viruskannan. Rokotevirus voi olla villin tyypin virus, reassortantti tai rekombinanttinen rokotevirus.

Prepandeeminen influenssavirusrokote: Jos maailmassa on identifioitu uudentyyppisiä influenssa A-viruksia, jotka ovat aiheuttaneet tautia ihmisillä, voivat ne muodostaa pandemiauhan. Virukset voivat olla peräisin ihmisistä, sioista, linnuista tai muista eläimistä. Jos tällaisilla uudentyyppisillä viruksilla ajatellaan olevan pandemista potentiaalia, niistä voidaan valmistaa rokoteviruksia ja näitä virusrokotteita kutsutaan prepandeemiseksi rokoteviruksiksi. Prepandeeminen rokotevirus voi olla villin tyypin virus, reassortantti tai rekombinanttinen rokotevirus, ja rokote on yleensä monokomponenttirokote. Periaatteessa prepandeeminen influenssarokote voisi sisältää myös useita viruskantoja, jos ei ole selvää kuvaa siitä, mikä influenssa A-viruksen alatyypin tai viruskanta voisi olla pandemian aiheuttajavirus.

4 Eri valmistajien rokotteet ja niiden yksityiskohtaiset ominaisuudet

Taulukossa 1 on kuvattu eri pre pandeemisten tai pandeemisten rokotevalmisteiden sisältämät virusantigeenit, niiden määrät, tuotantotavat ja mahdollisten adjuvanttien sisältämät aineosat. Kuvassa 1 on kaavamaisesti kuvattu pre pandeemisten, pandeemisten ja kausi-influenssavirusrokotteiden kompositio. Kuvassa 2 on esitetty rokotteen aikaansaama immuunivasteen muodostuminen ja miten eri valkosolutyypit ja adjuvantit toimivat immuunivasteen muodostumisessa.

4a Astra Zeneca/MedImmune: Elävä heikennetty influenssarokote (LAIV)

Elävä heikennetty (LAIV, live attenuated influenza virus) pre pandeeminen influenssa A-virusrokote on monovalenttinen (H5N1) virusrokote, joka annetaan nenäsumutteena (2×0,1 ml).

Rokotevirus on tuotettu kanamunissa ja puhdistettu sokerigradientilla. Viruskanta on geenimodifioitu organismi (GMO), joka on valmistettu Vero-soluissa reverse genetics -tekniikalla. Se on kylmäadaptoitu (cold-adapted), lämpötilaherkkä (temperature sensitive) ja heikennetty (attenuated). Rokoviruksen runkona on A/Ann Arbor/6/60 (H2N2) -kanta ja siihen on pre pandeemisen malliviruksen osalta vaihdettu H- ja N-geenisegmentit A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) -kannasta. Vastaavalla tekniikalla tuotetaan yhtiön 4-valenttinen kausi-influenssarokote Fluenz Tetra® (LAIV4) ja aiemmin käytössä ollut 3-valenttinen Fluenz® (LAIV3), jossa H- ja N-geenisegmentit otetaan WHO:n suosittelemista kausi-influenssaviruskannoista.

Elävällä, heikennetyllä influenssarokotteella (LAIV-rokote) tavoitellaan luonnollisen infektion aiheuttaman immuniteetin kaltaista vastetta rokoteviruksen lisääntyessä rajoitetusti nenänielun epiteelin soluissa. LAIV-rokote saa aikaan villityypin virusta voimakkaamman luonnollisen immuniteetin reaktion lisääntyessään ihmisen nenän epiteelisoluissa in vitro (Fischer y. 2014). Inaktivoituun influenssarokotteeseen verrattuna LAIV indusoi matalamman seerumin HAI-tiitterin (hemagglutinaation inhibitiotestin perusteella) ja korkeamman nenän limakalvon virusspesifisen IgA-vasta-ainetason. Inaktivoidun influenssarokotteen ja LAIV-rokotteen indusoima taudin suojateho on ollut yhtä hyvä (Beyer ym. 2002). Toisaalta luonnon taudin kautta syntyneen immuniteetin ristireaktiot voivat heikentää LAIV:n lisääntymistä ja sen seurauksena rokotteen immunogeenisyys voi vähentyä. LAIV on ilmeisesti tehokkaampi T-soluvasteen indusoija lapsilla, jos aiempaa infektiota ei ole ollut. Aikuisilla sen sijaan sekä inaktivoitu että LAIV rokote on tehostanut gamma-interferonivasteita merkinä soluvälitteisen immuniteetin aktivoitumisesta (Hoft ym. 2011; Hoft ym. 2017).

H5N1-LAIV oli immunogeeninen ja ristisuojaava hiiri- ja fretti-infektioimalleissa, vaikka viime mainitussa immuunivaste homologista virusta vastaan oli vaatimaton (Suguitan ym. 2006). Faasin 1 -tutkimuksessa ihmisillä (18–49 v.; n=42) H5N1-LAIV replikoitui kuitenkin heikosti ja indusoi matalan HAI- ja neutraloivien vasta-aineiden tiitterin (Karron ym. 2009). Kuitenkin 5 vuotta myöhemmin samoilla koehenkilöillä (n=10) oli osoitettavissa voimakas sekundaarinen vasta-ainetuotanto inaktivoidulle H5N1-rokotteelle (Talaat ym. 2014). Muistivaste oli riippumaton faasi 1 -tutkimusvaiheesta todetusta viruksen replikaatiosta tai sen immunogeenisyydestä. Tutkittaessa faasi 1 -vaiheen koehenkilöiden (n=21) pakastettuja valkosoluja myöhemmin, todettiin, että H5N1-LAIV tehosti T-soluvastetta niin ikään riippumatta todetusta virusreplikaatiosta tai alkuperäisestä immuunivasteesta (vasta-ainetuotantotasosta) (Peng ym. 2015). Luonnolliselle H5N1-virukselle altistuneilla henkilöillä on myös todettu

spesifisiä T-soluvasteita, vaikka vasta-ainetuotantoa kyseistä virusta vastaan ei olisi ollut osoitettavissa (Powell ym. 2012). Havainnot sopivat siihen, että vasta-aineet säilyvät pitkään vakavan H5N1-infektion jälkeen, mutta vähenevät nopeasti mittaamattomiin lievän tai oireettoman infektion jälkeen (Kitphaty ym. 2009; Buchy ym. 2010). T-soluvälitteinen muistivaste puolestaan näyttäisi muodostuvan riippumatta H5N1-infektion vaikeusasteesta tai primaarisesta vasta-ainevasteesta.

LAIV-rokotteen tehoa ei ole voitu analysoida prepandeemisen H5N1-virusinfektion estossa. Tästä syystä tehotutkimukset perustuvat LAIV-kausi-influenssarokotetutkimuksiin. Kolme randomisoitua ja kontrolloitua tehotutkimusta lapsilla (6 kk–18 v.) osoittivat, että LAIV3 oli merkittävästi tehokkaampi kuin vastaava inaktivoitu rokote (Ashkenazi ym. 2006; Fleming ym. 2006; Belshe ym. 2007; Ambrose ym. 2011). Aikuisilla (yli 16 v.) vastaava LAIV3 oli kolmessa tutkimuksessa vähintään yhtä tehokas kuin inaktivoitu rokote (Treanor ym. 1999; Eick ym. 2009; Wang ym. 2009) kun taas kahdessa tutkimuksessa inaktivoitu rokote antoi paremman suojatehon (Ohmit ym. 2006; Ohmit ym. 2008). Meta-analyysin mukaan LAIV3 antaa korkeimman suojatehon alle kouluikäisillä (6 kk–7 v.) lapsilla (Osterholm ym. 2012).

Vuoden 2009 pandemian aikaan Yhdysvalloissa oli käytössä monovalenttinen pandeeminen elävä heikennetty rokote (LAIV), jota jaettiin noin 17 miljoonaa annosta 2–49-vuotiaille henkilöille (USA:n indikaatioiden mukaisesti). Analyysissä, jossa selvitettiin rokotteen tehoa 7 vrk rokottamisen jälkeen, sen teho oli ikäryhmässä 2–49 vuotta 61 % (95 % CI, 12–82 %) ja ikäryhmässä 2–9 vuotta 82 % (95 % CI, 14–96 %) (Griffin ym. 2011). Sen sijaan, kun analysoitiin pelkästään ikäryhmää 10–49-vuotiaat, rokotteen suojateho oli vähäinen eikä se ollut tilastollisesti merkitsevä (tehoestimaatti 26 %, 95 % CI, 91–72 %). Tärkeäksi kysymykseksi LAIV:n käyttökelpoisuudesta kausi-influenssarokotteena on noussut tetravalentin LAIV:n suojateho. Huono suojateho H1N1pdm09 kantoja vastaan USA:ssa epidemiakausina 2010–2011 (LAIV3), 2013–2014 (LAIV4) ja 2015–2016 (LAIV4), huolimatta A(H1N1pdm09)-kaltaisen viruksen kannan vaihtamisesta 2015, johti LAIV-rokotteen käyttösuosituksen poistamiseen USA:ssa (Grohskopf ym. 2016). Kaudella 2014–2015, kun influenssa A(H3N2)-viruskannat olivat vallitsevia, LAIV ja inaktivoitu rokote antoivat yhtä hyvän suojan influenssa A-virusinfektioita vastaan. Influenssa B-virusinfektioita vastaan LAIV antoi paremman suojan verrattuna inaktivoituun rokotteeseen (McLean ym. 2017). Epidemiakaudella 2015–2016 Suomessa ja Englannissa, jolloin A(H1N1pdm09)-kaltaiset kannat olivat vallitsevia, LAIV4 oli kohtalaisen tehokas (Nohynek ym. 2016; Peabody ym. 2017; Small ym. 2017). Suomi ja Englanti, samoin kuin Kanada, jatkavat LAIV-rokotteen käyttöä kausi-influenssarokotteena.

Turvallisuuden osalta nenään annosteltavan LAIV:n haittavaikutukset ovat olleet lieviä ja paikallisia (esimerkiksi nenän tukkoisuus), ja ne ovat liittyneet yleensä ensimmäiseen rokotuskertaan. Pandeemisen LAIV:in käyttöön ei ole tiettävästi liittynyt ennalta arvaamattomia tai poikkeavia haittavaikutuksia.

Yleistä rokotteen käyttökelpoisuudesta. LAIV on osoitettu turvalliseksi ja tehokkaaksi, varsinkin trivalenttisena kausi-influenssaa vastaan 6 kk–7 vuotiailla lapsilla. Prepandeemista H5N1-LAIV:a on tutkittu erittäin vähän ja vain aikuisilla, joilla sen immunogeenisyyden osoittaminen on perinteisin menetelmin ollut vaikeaa. Rokote on hyvin siedetty, ja sen annostelu nenän kautta sumutteena on helpompaa kuin pistoksena annostelu lihakseen. Aiemmissa kausi-influenssarokotetutkimuksissa on LAIV-rokotuksen todettu aiheuttavan vähäistä uloshengitysvaikeuksien lisääntymistä 1–2-vuotiailla lapsilla, mistä syystä rokotuksen alaikärajaksi on asetettu 2 vuotta. EMA:n arvioinnin mukaan pandemiatilanteessa influenssasairauden aiheuttama riski on kuitenkin niin paljon merkittävämpi kuin mahdollisen uloshengitysvaikeuden riski, mistä syystä EMA on hyväksynyt elävän pandemiarokotteen käytön pandemiatilanteessa jo 1 vuoden iästä alkaen. On kuitenkin huomattava, että rokotteen yläikäraja on tällä hetkellä myös pandemiaa silmällä pitäen Euroopassa 18 vuotta. Antotavan, jonka voi olettaa edesauttavan rokotemyönteisyyttä, ja rokotteen turvallisuuden suhteen monovalentti LAIV olisi varteenotettava vaihtoehto lasten ja nuorten pandemiarokotteena.

4b Seqirus (CSL) ex Novartis: MF59-adjuvantoitu Foclivia®

Seqirus-rokotetuotantoyritys, jolle Novartiksen influenssarokotteet siirtyivät yrityskaupan myötä, pitää valikoimassaan EMA:n hyväksymää myyntiluvallista prepandeemista rokotetta, joka pohjautuu virusantigeeniin ja MF59-adjuvanttiin. Foclivia®-kauppanimellä kulkeva rokote on monovalenttinen (H5N1) yksikomponenttirokote, joka on adjuvantoitu ja i.m. injektoitava (0,5 ml). Rokotteen antigeenikomponentti sisältää kananmunissa tuotetun, formaldehydillä inaktivoituneen viruksen puhdistetut H- ja N-pintaproteiinit. Rokote on valmis emulsio, jossa MF59-adjuvanttiossa sisältää skvaleenia, sorbitaanitrioleaattia ja polysorbaatti-80:a. Vastaavalla tekniikalla tuotetaan yhtiön 3-valenttinen kausi-influenssarokote Fluad® (sisältää MF59-adjuvantin), ja samalla menetelmällä tuotettiin myös vuoden 2009 H1N1v-pandemiarokote Focetria® (sisälsi MF59-adjuvantin).

MF59-adjuvantoitujen prepandeemisten rokotteiden immunogeenisyys on ollut varsin hyvä. Useimmat prepandeemisen H5N1-rokotteen saaneet henkilöt serokonvertoituivat, ja serologinen suoja (HAI-tiitterit ≥ 40) saatiin aikuisilla aikaan n. 60–100 %:lla rokotetuista (Banzhoff ym. 2008, 2009; Belshe ym. 2014; Bernstein ym. 2008; Mulligan ym. 2014; Vesikari ym. 2012). Näissä tutkimuksissa optimaaliseen immuunivasteeseen tarvittava HA-antigeenin määrä osoittautui olevan hieman korkeampi kuin AS03-adjuvantoiduissa rokotteissa. Hyvän immuunivasteen aikaansaamiseksi tarvittiin 7,5 μg HA-proteiinia yhdistettynä MF59-adjuvanttiin. Ilman adjuvanttia H5N1-virusantigeeni oli huonosti immunogeeninen, ja suojaavan immuunivasteen (HAI-tiitterit ≥ 40 yli 70 %:lla rokotetuista) aikaansaamiseksi eivät korkeimmatkaan 90 μg HA-antigeenimäärät olleet riittäviä. MF59-adjuvantoidun H5N1-rokotteen immunogeenisyyttä tutkittiin myös pienillä lapsilla (Vesikari ym. 2010). Tässä tutkimuksessa käytettiin HA-antigeenipitoisuutta 7,5 μg ja havaittiin 6–36 kk (n=134) ja 3–9-vuotiailla (n=91) lapsilla ja 9–18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla (n=89) hyvä serokonversiovaste (89–97 %) ja suojaavan immuunivasteen kehittyminen 89–97 %:lla rokotetuista (Vesikari ym. 2010). Hiljattain on julkaistu myös kliininen tutkimus H7N9-lintuinfluenssavirusrokotteen aikaansaamasta immuunivasteesta. MF59-adjuvantoitu H7N9-rokote annettuna kahtena annoksena (3,75 μg /annos 3 viikon välein) sai aikaan serokonversion 62 %:lla rokotetuista HAI-metodilla mitattuna ja 82 %:lla rokotetuista MN-testillä mitattuna. Ilman adjuvanttia H7N9-virusantigeeni oli hyvin huonosti immunogeeninen isoillakin virusantigeeniannoksilla (45 μg) (Mulligan ym. 2014). Johtopäätökset julkaistuista tutkimuksista viittaavat siihen, että H5N1- ja H7N9-lintuinfluenssavirusantigeenit ovat varsin huonosti immunogeenisiä ihmisellä, ja hyvän immuunivasteen aikaansaaminen edellyttää MF59-adjuvantin käyttöä. MF59-adjuvantin vaikutuksia immuunivasteen spesifisyyteen ja laajuuteen on tutkittu kahdessa hyvin tehdyssä työssä. H5N1-antigeenivasteen laajuus HA-molekyyliä vastaan kasvoi merkittävästi MF59-adjuvantin käytön vaikutuksesta verrattuna ilman adjuvanttia tai alumiinihydroksidi-adjuvanttia sisältäviin rokotteisiin. Vasta-ainerepertuaari (antigeenispesifisten vasta-aineiden kloonallinen määrä ja antigeenispesifisyys) oli lähes 10-kertainen MF59-adjuvantin sisältävän rokotteen saaneilla henkilöillä verrattuna adjuvantittomaan tai alumiinihydroksidi adjuvantoituun rokotteeseen (Khurana ym. 2010). Saman tutkimusryhmän raportti H1N1v-rokotteen osalta osoitti samoin MF59-adjuvantoidun rokotteen saavan aikaan 2,5–10-kertaisen vasta-ainerepertuaarin kasvun eri antigeenisia epitoppeja vastaan lisäten myös vasta-aineiden aviditeettia (antigeenin tunnistuksen kokonaisvoima) (Khurana ym. 2011).

MF59-adjuvantti on ollut käytössä monissa rokotteissa ja tietävästi sitä on annettu eri rokotteissa yhteensä yli 160 miljoonalle ihmiselle (Black 2015). MF59:ää on käytetty adjuvanttina jo pitkään aikuisten kausi-influenssarokotteissa, mutta monovalenttisen MF59:ää sisältävän pandemiarokotteen (Focetria®) tehosta pandeemisen influenssan ehkäisyssä on hyvin vähän luotettavaa tutkimustietoa. Useissa tutkimuksissa teho on ilmeisimmin jäänyt osoittamatta liian pienen otoskoon takia. Koreassa vuoden 2009 pandemian aikaan tehdyssä tutkimuksessa (Song ym. 2011), jossa yli 20-vuotiaat saivat MF59:ää sisältävää pandemiarokotetta, rokotteen teho oli 75 % (95 % CI, 29–91 %).

MF59:ää sisältävä pandeeminen rokote on ollut hyvin siedetty, eikä siihen ole liitetty vakavia haittavaikutuksia (Kurz ym. 2011, Moro ym. 2013). MF59-adjuvantin sisältämää pandemiarokotetta (Focetria®) käytettiin vuoden 2009 pandemian aikaan runsaasti myös raskaana olevilla, eikä rokotteeseen liitetty mitään merkittäviä perinataalisia haittoja (Heikkinen ym. 2012, Rubinstein ym. 2013).

Yleistä rokotteen käyttökelpoisuudesta. Vaikka pandeemisen monovalenttisen MF59-rokotteen teho on yllättävän heikosti osoitettu, käytettävissä olevan tiedon perusteella on oletettavaa, että rokote on tehokas myös pandeemista influenssaa vastaan. Rokotteeseen ei ole liitetty vastaavanlaisia haittoja – erityisesti narkolepsian lisääntymistä – kuin AS03-adjuvanttia sisältävään rokotteeseen. Toisaalta MF59:ää sisältäviä rokotteita on käytetty lapsilla hyvin vähän. Yleinen mielikuva adjuvanttien haitoista ylipäättään saattaisi vähentää rokotteen hyväksyttävyyttä, vaikka MF59:een ei olekaan liitetty merkittäviä haittavaikutuksia.

4c GSK: AS03-adjuvantoitu Adjupanrix®

GSK on kehittänyt prepandeemisen rokotteen, jossa puhdistettu, hajotettu ja inaktivoitu (kuva 1) virus-rokoteantigeeni (nk. split-vaccine) yhdistetään ennen rokotusta erillisessä putkessa olevaan AS03-tehosteaineeseen. Prepandeemisen rokotteen mallirokotteena on käytetty H5N1-lintuinfluenssavirusrokotetta, jolle Euroopan lääkevirasto, EMA, on myöntänyt myyntiluvan. GSK:n rokote, kauppanimeltään Adjupanrix® on monovalenttinen (H5N1) 2-komponenttirokote, joka on adjuvantoitu ja i.m. injektoitava (0,5 ml) rokote. Rokotteen antigeenikomponentti on kananmunissa tuotettu virus, joka on inaktivoitu UV-valolla ja formaliinilla, puhdistettu sentrifugoimalla ja hajotettu natriumdeoksikolaatilla. Adjuvanttikomponentti AS03 on skvaleenia, DL- α -tokoferolia ja polysorbaatti-80 sisältävä emulsio (Taulukko 1). Ennen käyttöä rokote valmistetaan yhdistämällä antigeeni- ja adjuvanttikomponentit valmiiksi emulsioksi. Vastaavalla tekniikalla tuotettiin yhtiön monovalenttinen H1N1v-pandemiarokote Pandemrix®.

Prepandeemisten lintuinfluenssarokotteiden, H5N1 (Adjupanrix®) ja H7N9 immunogeenisyys kliinissä tutkimuksissa on ollut varsin hyvä. GSK:n rahoittamissa ja muissa GSK:sta riippumattomissa tutkimuksissa kahden rokoteannoksen (3,75 ug HA-proteiinia) sarja sai aikaan hyvän immuunivasteen. Teoreettisesti suojaava immuunivaste, HAI-tiitteri ≥ 40 ja/tai MN-tiitteri (mikroneutralisaatio) ≥ 20 –40 havaittiin 84–100 %:lla rokotetuista (tutkittavat aikuisia; 18–>65-vuotiaita) (Leroux-Roels ym. 2007; Nicholson ym. 2011; Chen ym. 2014; Madam ym. 2016). Lisäksi ristisuoja eri H5N1-sukuhaaran (clade) viruksia vastaan oli hyvä, mikäli virus oli geneettisesti lähellä rokotevirusta. Myös pienillä lapsilla toteutetussa pienehkössä tutkimuksessa (n=46, 3–5-vuotiaat; n=43, 6–9-vuotiaat) AS03-adjuvantoidun H5N1-rokotteen immunogeenisyys oli erittäin hyvä (Diez-Domingo ym. 2010). On huomionarvoista, että ilman AS03-adjuvanttia H5N1-rokoteantigeeni oli hyvin huonosti immunogeeninen, ja niinkin korkea annos kuin 2 x 30 ug HA:ta sai aikaan vain 43 %:lla ja 65 %:lla rokotetuista suojaavan immuunivasteen mitattuna HAI- tai MN-testeillä (Leroux-Roels et al. 2007). Eri rokotetutkimusten perusteella H5N1- tai H7N9-virusantigeenit ovat ilman adjuvanttia huonosti immunogeenisiä (Leroux-Roels ym. 2007, Nicholson ym. 2011, Madam ym. 2016), ja riittävän immuunisuojan synnyttämiseksi H5N1/H7N9-antigeeni edellyttää käytännössä AS03-adjuvantin käyttöä. Prepandeeminen H5N1-rokote sai aikaan myös selvästi mitattavan CD4+-soluvasteen, joskaan sen merkitys immuunisuojan kannalta ei ole täysin selvillä. Prepandeemisten H5N1- ja H7N9-rokotteiden suojatehoa ei ole ihmisillä pystytty määrittämään, koska infektiolle altistuneita rokotettuja tai rokottamattomia henkilöitä ei ole voitu seurata ja analysoida infektion suhteellisen harvinaisuuden takia. Koe-eläimissä (fretti) prepandeemisen AS03-adjuvantoidun H5N1-rokotteen suojateho on ollut hyvä (Baras ym. 2008).

Laajemmille ihmisjoukoille annettu vuoden 2009 pandeeminen influenssarokote (Pandemrix®) sisälsi AS03-adjuvantin ja H1N1pdm09-virusantigeenin (3,75 µg HA). H1N1pdm09-virusantigeenin immunogeenisyys oli selvästi parempi kuin H5N1- tai H7N9-antigeenien, koska kausi-influenssarokotteen komponenttina 30 µg HA:ta ilman adjuvanttia on saanut aikaan hyvän immuunivasteen (Strengell ym. 2013). Tuoreen meta-analyysin mukaan vuoden 2009 pandeemisen rokotteen suojateho oli alle 18-vuotiailla lapsilla 88 % (95 % CI, 69–95 %), kun tehon oletettiin alkavan 14 vrk:n kuluttua rokotuksesta (Lansbury ym. 2017). Kaikki ikäluokat huomioiden rokotteen suojateho vaihteli eri tutkimuksissa 60 %:n ja 93 %:n välillä (Andrews ym. 2011, Mahmud ym. 2011, Skowronski ym. 2011). Lansburyn ym. meta-analyysissä oli mukana vain kaksi aikuisilla tehtyä tutkijoiden kriteerit täyttävää tutkimusta, ja rokotteen suojateho oli yli 18-vuotiailla 40 % (95 % CI, 15–68 %) ja yli 50-vuotiailla 46 % (95 % CI, 17–75 %); kummassakaan näistä ikäryhmistä rokotteen teho ei ollut tilastollisesti merkitsevä, mutta toisaalta luottamusvälit olivat hyvin suuret. Useissa alkuperäistutkimuksissa rokotteen teho on kuitenkin ollut hyvä myös aikuisväestössä. Esimerkiksi Suomessa tehdyssä tutkimuksessa (Syrjänen ym. 2014) rokotteen teho oli aikuisilla 81 % (95 % CI, 41–96 %).

AS03-adjuvantoituun prepandeemiseen ja pandeemiseen influenssarokotteeseen liittyi varsin runsaasti paikallisia ja systeemisiä sivuvaikutuksia. Suurimmalla osalla rokotetuista havaittiin paikallisia sivuvaikutuksia (rokotuskohdan kipu, turvotus, punotus), jotka olivat ohimeneviä ja ne tulkittiin suhteellisen vähäisiksi. Systeemisiä haittavaikutuksia olivat mm. kuume (4 %), väsymys (45 %), pääsärky (53 %) ja lihaskivut (39 %) ja jotkut muut oireet (Leroux-Roels et al. 2007). AS03-adjuvantoidun rokotteen aiheuttamat haittavaikutukset olivat selvästi tavallisempia kuin pelkän virusantigeenin aikaansaamat vaikutukset. Rokotetutkimusten perusteella voidaan todeta, että AS03-adjuvanttiin liittyi merkittävässä määrin paikallisia ja systeemisiä haittavaikutuksia, jotka useimmissa tapauksissa ovat kuitenkin lieviä tai suhteellisen lieviä (Leroux-Roels ym. 2007, Nicholson ym. 2011, Madam ym. 2016).

Kesällä 2010 Pandemrix®-rokotuksen jälkeen Suomessa ja Ruotsissa raportoitiin lasten ja nuorten narkolepsian lisääntymistä Pandemrix®-rokotuksen saaneilla henkilöillä, joka Suomessa oli n. 13-kertainen perusilmaantuvuuteen nähden (Nohynek ym. 2012, Partinen ym. 2012). Narkolepsia syntyy, kun aivolisäkkeen (hypotalamus) hermosolut, jotka tuottavat elimistön uni-valverytimiä säätelevää välittäjäainetta hypokretiiniä (kutsuttu myös oreksiiniksi) tuhoutuvat (Partinen ym. 2014; Sarkanen ym. 2015). On ajateltu, että narkolepsia on autoimmuunisairaus, jossa elimistön puolustusvasteet kohdistuvat erityisesti hypokretiiniä tuottaviin hermosoluihin, mikä johtaa vuosien kuluessa näiden solujen tuhoutumiseen. Kun suurin osa tai kaikki näistä soluista on tuhoutunut, narkolepsian kliiniset oireet ilmaantuvat. Tyypillistä on, että narkolepsiapotilaiden aivo-selkäydinnesteestä (likvor) hypokretiinipitoisuuden ovat selvästi madaltuneet tai mittaamattomissa. On ajateltu, että hypokretiiniä tuottavat solut tuhoutuvat vaihteittain erilaisten ulkoisten immuunivastetta (autoimmunitettia) laukaisevien tekijöiden vaikutuksesta. Narkolepsiaa esiintyy myös jossain määrin ilman että likvorin hypokretiinitasot olisivat madaltuneita. Narkolepsialle on todettu useita alttiusgeenejä, joista merkittävin on kudostyyppi HLA-DQB1*06:02 (Partinen ym. 2014). Tämän molekyylin tehtävä immuunipuolustuksessa on esitellä vieraita antigeenejä valkosoluille ja ohjata soluvälitteisen immunitetin kehittymistä. Kyseinen kudostyyppi on erittäin tavallinen Suomen väestössä, missä sen esiintyvyys on n. 25 %, eli joka neljännellä suomalaisella on tuo kudostyyppi. Suurimmalla osalla Pandemrix®-rokotuksen jälkeen sairastuneilla suomalaisilla lapsilla ja nuorilla oli DQB1*06:02- kudostyyppi (Partinen ym. 2012, Vaarala ym. 2014). Kudostyyppi ei kuitenkaan yksin riitä altistavaksi/aiheuttavaksi tekijäksi sairauden syntyyn, koska arviolta noin 1 lapsi 1 600:a saman kudostyyppin omaavaa lasta kohden sairastui narkolepsiaan Pandemrix®-rokotuksen jälkeen (Nohynek ym. 2012). Sairauden syntyyn tarvitaan siten muitakin tekijöitä. Myös muita alttiusgeenejä on kuvattu, mutta niiden vaikutus narkolepsiariskiä on huomattavasti DQB1*06:02 alleelia pienempi.

Syy siihen, miksi hypotalamuksen oreksiinia tuottavat solut tuhoutuvat, ei ole tiedossa. Myöskään se, mikä rakenne hypokretiiniä tuottavissa soluissa olisi immunologisen vasteen (autoantigeeni) kohteena, ei ole tiedossa. Aiemmin on havaittu, että hiljattain narkolepsiaan sairastuneilla lapsilla on ollut merkkejä ylähengitystieinfektioista (virus- ja bakteeri-infektioista), joita on ollut jossain määrin enemmän kuin ikä-, sukupuoli- ja aika- ja paikkakaltaistetuilla kontrollihenkilöillä (yhteenvedo Partinen ym. 2014). Suomalaisilla narkolepsiapotilailla, jotka sairastuivat Pandemrix®-rokotuksen jälkeen, ei voitu havaita merkittävässä määrin lisääntyneitä ylähengitystieinfektioita tai immunologisia merkkejä niistä (Partinen ym. 2012; Melén ym. 2013). Koe-eläimillä on tosin voitu osoittaa influenssavirusten voivan haakeutua nenänielusta keskushermostoon, mutta vastaavaa näyttöä ihmisillä ei ole. Näin ollen infektioiden osuudesta narkolepsian laukaisevana tekijänä ei ole suoraa näyttöä. Useimmilla suomalaisilla lapsilla ei ole löytynyt muita ulkoisia tekijöitä kuin Pandemrix®-rokotus, joka voitiin liittää narkolepsian puhkeamiseen (Melén ym. 2013). Se, miten Pandemrix®-rokotus laukaisisi/käynnistäisi narkolepsian syntyyn johtavan tapahtumaketjun, ei ole tiedossa.

Pandemrix®-rokotetta vastaava rokote, Arepanrix®, oli käytössä Kanadassa, missä narkolepsian yleistyminen rokotuksen jälkeen oli selvästi Skandinaviassa havaittua ilmaantumista pienempi (Montplaisir ym. 2014). Kanadassa narkolepsian lisääntyminen Arepanrix®-rokotteen saaneilla henkilöillä oli 1,5–4,3-kertainen rokottamattomiin verrattuna analyysitavasta riippuen. Kumpikin rokote on GSK:n tuottama, mutta niiden virusantigeenit on tuotettu eri lääketehtaissa: Pandemrixin Euroopassa Dresdenissä ja Arepanrixin Quebecissä Kanadassa. Molempien rokotteiden tehosteaine AS03-adjuvantti oli puolestaan tuotettu GSK:n Belgian tehtaalla (Rixensart). Immunologisten tutkimusten perusteella Pandemrix®- ja Arepanrix®-rokotteiden virusantigeenivalmisteissa havaittiin jonkin verran immunologisia eroja (Vaarala ym. 2014), mutta näiden erojen merkitystä narkolepsian syntyyn vaikuttavina tekijöinä on vaikea tulkita tai ymmärtää. AS03-tehosteaine oli sama molemmissa rokotteissa, joten sen rooli yksittäisenä tekijänä on varsin epätodennäköinen. Tosiasia kuitenkin on, että narkolepsian esiintymisen lisääntyminen on liitetty Pandemrix®-rokotteeseen, jolloin taudin synnylle myötävaikuttava tekijä on ollut Pandemrix®-rokotteen virusantigeeni yhdistettynä AS03-tehosteaineeseen. Hiljattain julkaistu tutkimus (Ahmed ym. 2015) toi esiin myös mahdollisuuden immunologisesta ristireaktiosta Pandemrix®-rokotteen H1N1pdm09-virusantigeenin nukleoproteiini (NP)-antigeenin ja ihmisen hypokretiinireseptori 2-molekyylin (HCRTR2) välillä. Pandemrix®-rokotuksen saaneilla narkolepsiaan sairastuneilla lapsilla ja nuorilla (n=20) voitiin osoittaa vasta-aineita NP- ja HCRTR2-proteiinien yhteistä epitopoppia vastaan. Löydös ei ollut spesifinen vain narkolepsiapotilaille, koska myös terveillä kontrollihenkilöillä todettiin vasta-aineita yllä mainittujen proteiinien antigeenisia epitopoppeja vastaan (Ahmed ym. 2015). Hiljattain julkaistussa tutkimuksessa tätä havaintoa ei voitu vahvistaa (Luo ym. 2017) ja omissa vielä julkaisemattomissa tutkimuksissamme (Melén ym. julkaisematon) emme ole pystyneet todentamaan yllä kuvattua ristireaktiota NP- ja HCRTR2-molekyylien välillä laajemmalla otoksella narkolepsiapotilailta kerätyistä seeruminäytteistä (n=56). Narkolepsian lisääntymistä ei ole liitetty muihin rokotuksiin, mukaan lukien kausi-influenssarokotukset. Johtopäätös tämän hetken tiedon perusteella on, että pelkkä virusantigeeni (kausi-influenssarokote) ei myötävaikuta narkolepsian syntyyn, vaan lisääntynyt narkolepsiainsidenssin nousu liittyi erityisesti Euroopassa tuotettuun H1N1v-virusantigeeniin yhdistettynä AS03-adjuvanttiin. Narkolepsian syntymekanismi ja se, miten Pandemrix®-rokote myötävaikutti narkolepsian puhkeamiseen, ei ole tiedossa.

Yleistä rokotteen käyttökelpoisuudesta. AS03-adjuvanttoitu rokote on osoittautunut hyvin tehokkaaksi estämään influenssaa kaikissa ikäryhmissä, eikä sen lievästi suurentunut paikallinen reaktogeenisyys ole merkittävästi rajoittanut sen käyttöä. Sen sijaan Pandemrix®-rokotteen kiistaton yhteys narkolepsian lisääntymiseen lapsilla ja nuorilla saattaisi myös uuden pandemian uhatessa huomattavasti rajoittaa

rokotteen hyväksyttävyyttä ja laskea rokotuskattavuutta, erityisesti koska rokotteen ja narkolepsian välisen yhteyden tarkkoja mekanismeja ei ole vielä kyetty lopullisesti selvittämään.

4d Sanofi Pasteur: Panenza®

Sanofi Pasteur -yrityksen pandeeminen influenssarokote on monovalenttinen (H1N1)v 1-komponentti-rokote ja se on i.m. injektoitava (0,5 ml). Rokotevirus on tuotettu kananmunissa, inaktivoitu formaliinilla, konsentroitua sokerigradientilla, hajoitettu detergentillä (Triton X-100) ja proteinikemiallisesti puhdistettu. Rokote ei sisällä adjuvanttia. Vastaavalla tekniikalla tuotetaan yhtiön 3-valenttinen kausi-influenssarokote Vaxigrip®, ja tulossa on myös 4-valenttinen Vaxigrip Tetra. Sanofi Pasteur ei ole käyttänyt tutkimuksissaan lintuinfluenssavirusantigenejä, eikä heillä siten ole ollut kehitettävänä prepandeemista influenssarokotetta. Prepandeemiselle rokotteelle ei ole EMA:n myyntilupaa.

Panenzan immunogeenisyyttä on testattu useissa kliinisissä tutkimuksissa, joita on tehty terveydenhuollon henkilöstölle ja erityisryhmille. Ensimmäisessä julkaistussa kliinisessä tutkimuksessa monovalenttisen Panenza®-rokotteen immunogeenisyys vastasi hyvin 3-valenttisen Vaxigripin immunogeenisyyttä, ja 93 % aikuisista ja 84 % ikäihmisistä muodosti suojaavan (HAI ≥ 40) immuunivasteen yhden rokoteannoksen jälkeen (Van der Vliet ym. 2010). Hong Kongissa toteutetussa terveydenhuollon henkilöstön (n=104) rokotuksissa yhden annoksen (15 μ g HA) Panenza®-rokotus indusoi suojaavan immuunivasteen (HAI-tiitteri ≥ 40) 54 %:ssa ja 42 %:ssa (MN-tiitteri ≥ 40) tapauksista (Zhou ym. 2011). Vastaavanlaisessa Meksikossa tehdyssä tutkimuksessa terveydenhuollon henkilöstölle (n=60) annettu yhden Panenza®-annoksen rokotus sai aikaan suojaavan immuniteetin muodostumisen 67 %:lla rokoteista (Herrera ym. 2013). Tässä tutkimuksessa osoitettiin myös, että H1N1v-influenssarokotus stimuloi CD8+ T-solujen jakautumista osalla rokotetuista, mutta merkittävää T-solujen interferoni-gamma-tuotantoa ei havaittu. Muissa kliinisissä tutkimuksissa rokotettiin erityisryhmiä kuten HIV-positiivisia henkilöitä, joilla serologinen vaste havaittiin 54 %:lla yhden ja 68 %:lla kahden rokoteannoksen jälkeen (Phongsamart ym. 2011). Toisessa tutkimuksessa yhden Panenza®-annoksen jälkeen suojaava immuunivaste (HAI ≥ 40) nähtiin 33 %:lla HIV-positiivisia henkilöitä (n=147) ja 35 %:lla HIV-negatiivisia henkilöitä (n=20) (Chotirosniramit ym. 2012). Riskiryhmillä (autoimmuunitautia sairastavat, n=199) toteutetussa tutkimuksessa 65 % potilaista kehitti suojaavan immuunivasteen H1N1v-virusta vastaan (Kostianovsky ym. 2012). Pandeemisen Panenza®-rokotteen ja prepandeemisten H5N1- tai H7N9-rokotteiden immunogeenisyyden vertaaminen ei ole mahdollista eri valmistajien tuottamien rokotteiden merkittävien erojen ja erityisesti käytetyn virusantigeenin laadun takia. H1N1v-virusantigeeni oli varsin immunogeeninen ilman adjuvanttiakin, kun taas lintuinfluenssavirusantigeenit ovat olleet erittäin huonosti immunogeenisiä.

Panenzan turvallisuus on tehdyissä pienissä kliinisissä tutkimuksissa osoittautunut hyväksi, ja haittavaikutukset esiintyivät lähinnä paikallisina reaktioina ja harvinaisempina kuumereaktioina (Kiertiburana-kul ym. 2011; Phongsamart ym. 2011; Kostianovsky ym. 2012). Raskausaikana annettu Panenza®-rokotus osoittautui myös turvalliseksi, eikä lisääntynyttä riskiä äidin tai syntyvän lapsen terveydelle ollut havaittavissa (Omon ym. 2011; Chavant ym. 2013). Vaxigrip® on ollut erittäin laajassa käytössä jo pitkään, eikä siihen ole liitetty mitään erityisiä haittavaikutuksia, jotka poikkeaisivat muiden kausi-influenssarokotteiden aiheuttamista lähinnä lievestä ja paikallisista pistoalueen haittavaikutuksista.

Vuoden 2009 pandemian aikaan monovalenttinen pandemiarokote Panenza® oli käytössä joissakin Euroopan maissa, mutta luotettavia arvioita sen kliinisestä tehosta ei ole käytettävissä. Vaxigrip® on kausi-influenssarokote, joka on ollut jo pitkään laajassa käytössä, mukaan lukien Suomen kansallinen rokotusohjelma. Kausi-influenssarokotteen teho vaihtelee vuosittain riippuen pitkälti rokoteantigeenien

ja maailmalla kiertävien influenssavirusten antigeenisestä samankaltaisuudesta. Suomessa ensimmäisenä talvena (2007–2008), jolloin influenssarokote (Vaxigrip®) oli pienten lasten rokotusohjelmassa, sen suojateho laboratoriossa varmistettua influenssaa vastaan oli 9 kk–3 vuoden ikäisillä lapsilla 66 % (95 % CI, 29–84 %). Suojateho mitä tahansa influenssa A-virusta vastaan oli 84 % (95 % CI, 40–96 %) (Heinonen ym. 2011).

Yleistä rokotteen käyttökelpoisuudesta. Monovalenttisen Panenza®-rokotteen käytöstä ei ole paljon kokemuksia, mutta hyvin todennäköisesti se olisi yhtä käyttökelpoinen ja hyväksytty kuin yleisesti käytössä oleva saman yrityksen kolmivalenttinen kausi-influenssarokote.

5 Kirjallisuusviitteet

- Ahmed SS, Volkmuth W, Duca J, Corti L, Pallaoro M, Pezzicoli A, Karle A, Rigat F, Rappuoli R, Narasimhan V, Julkunen I, Vuorela A, Vaarala O, Nohynek H, Pasini FL, Montomoli E, Trombetta C, Adams CM, Rothbard J, Steinman L. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci Transl Med*. 2015 Jul 1;7(294):294ra105.
- Ambrose CS, Levin MJ, Belshe RB. The relative efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in children and adults. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011;5:67–75.
- Andrews N, Waight P, Yung CF, Miller E. Age-specific effectiveness of an oil-in-water adjuvanted pandemic (H1N1) 2009 vaccine against confirmed infection in high risk groups in England. *J Infect Dis*. 2011 Jan 1;203(1):32-9.
- Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, Biolek J, Kuhr J, Bujnowski T, Desgrandchamps D, Cheng SM, Skinner J, Gruber WC, Forrest BD, CAIV-T Study Group. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:870–879.
- Banzhoff A, Gasparini R, Laghi-Pasini F, Staniscia T, Durando P, Montomoli E, Capecchi PL, di Giovanni P, Sticchi L, Gentile C, Hilbert A, Brauer V, Tilman S, Podda A. MF59-adjuvanted H5N1 vaccine induces immunologic memory and heterotypic antibody responses in non-elderly and elderly adults. *PLoS One*. 2009;4(2):e4384.
- Banzhoff A, Pellegrini M, Del Giudice G, Frapapan E, Groth N, Podda A. MF59-adjuvanted vaccines for seasonal and pandemic influenza prophylaxis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2008 Nov;2(6):243-9.
- Baras B, Stittelaar KJ, Simon JH, Thoolen RJ, Mossman SP, Pistor FH, van Amerongen G, Wettendorff MA, Hanon E, Osterhaus AD. Cross-protection against lethal H5N1 challenge in ferrets with an adjuvanted pandemic influenza vaccine. *PLoS One*. 2008 Jan 2;3(1):e1401.
- Baz M, Luke CJ, Cheng X, Jin H, Subbarao K. H5N1 vaccines in humans. *Virus Res*. 2013 Dec 5;178(1):78-98.
- Belshe RB, Frey SE, Graham IL, Anderson EL, Jackson LA, Spearman P, Edupuganti S, Mulligan MJ, Roupael N, Winokur P, Dolor RJ, Woods CW, Walter EB, Chen WH, Turley C, Edwards KM, Creech CB, Hill H, Bellamy AR; National Institute of Allergy and Infectious Diseases–Funded Vaccine and Treatment Evaluation Units. Immunogenicity of avian influenza A/Anhui/01/2005(H5N1) vaccine with MF59 adjuvant: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Oct 8; 312(14):1420-8.
- Bernstein DI, Edwards KM, Dekker CL, Belshe R, Talbot HK, Graham IL, Noah DL, He F, Hill H. Effects of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian influenza H5N1 vaccine in adults. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197(5):667-75.
- Beyer WE, Palache AM, De Jong JC, Osterhaus AD. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy. A meta-analysis. *Vaccine* 2002;20: 1340–53.
- Black S. Safety and effectiveness of MF-59 adjuvanted influenza vaccines in children and adults. *Vaccine*. 2015 Jun 8;33 Suppl 2:B3-5.
- Buchy P, Vong S, Chu S, et al. Kinetics of neutralizing antibodies in patients naturally infected by H5N1 virus. *PLoS One* 2010; 5:e10864.
- Chada KE, Forshee R, Golding H, Anderson S, Yang H. A systematic review and meta-analysis of cross-reactivity of antibodies induced by oil-in-water emulsion adjuvanted influenza H5N1 virus monovalent vaccines. *Vaccine*. 2017 May 31;35(24):3162-3170.
- Chavant F, Ingrand I, Jonville-Bera AP, Plazenet C, Gras-Champel V, Lagarce L, Zenut M, Disson-Dautriche A, Logerot S, Auffret M, Coumbret-Dumas A, Bruel ML, Boyer M, Bos-Thompson MA, Veyrac G, Carlier P, Beyens MN, Lates S, Damase-Michel C, Castot A, Kreft-Jais C, Pérault-Pochat MC. The PREGVAXGRIP study: a cohort study to assess foetal and neonatal consequences of in utero exposure to vaccination against A(H1N1)v2009 influenza. *Drug Saf*. 2013 Jun;36(6):455-65.

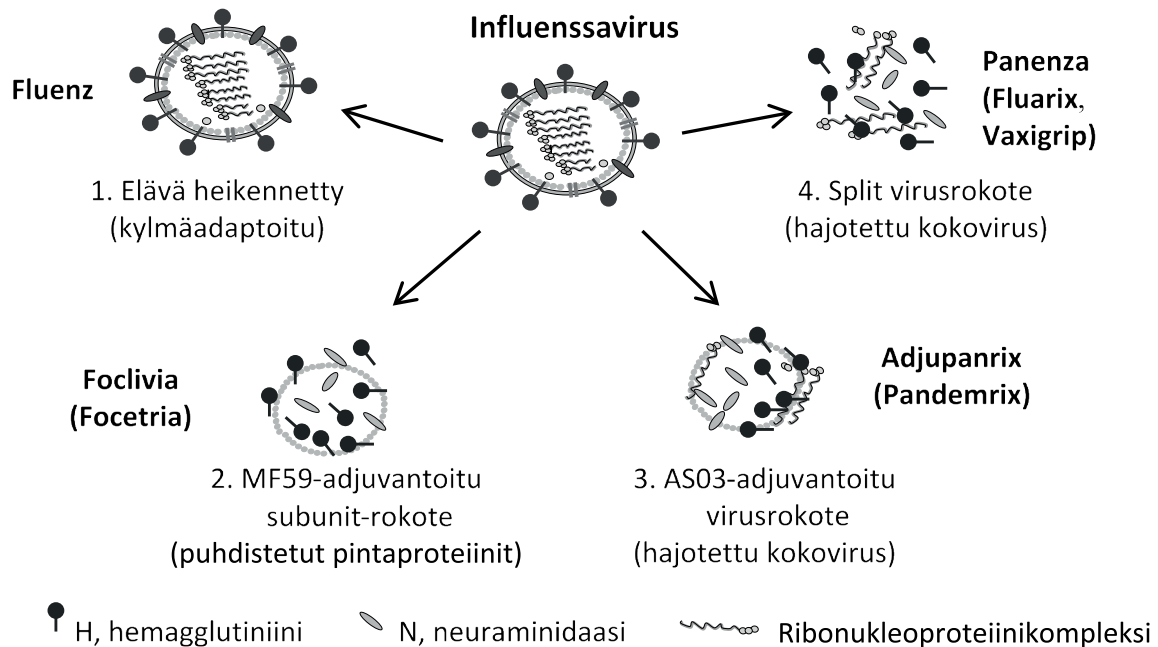
- Chen WH, Jackson LA, Edwards KM, Keitel WA, Hill H, Noah DL, Creech CB, Patel SM, Mangal B, Kotloff KL. Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Inactivated Monovalent Influenza A(H5N1) Virus Vaccine Administered With or Without AS03 Adjuvant. *Open Forum Infect Dis*. 2014 Oct 8;1(3):ofu091.
- Chotirosniramit N, Sugandhavesa P, Aupibul L, Thetket S, Kosashunhanan N, Supindham T, Wongkulab P, Kaewpoowat Q, Chaiklang K, Kaewthip O, Sroysuan P, Wongthanee A, Lertsamran H, Puthavathana P, Suparatpinyo K. Immune response to 2009 H1N1 vaccine in HIV-infected adults in Northern Thailand. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Dec 1;8(12):1854-9.
- Eick AA, Wang Z, Hughes H, Ford SM, Tobler SK. Comparison of the trivalent live attenuated vs. inactivated influenza vaccines among U.S. military service members. *Vaccine* 2009;27:3568–3575.
- Fischer WA II, Chason KD, Brighton M, Jaspers I. Live attenuated influenza vaccine strains elicit a greater innate immune response than antigenically-matched seasonal influenza viruses during infection of human nasal epithelial cell cultures. *Vaccine* 2014; 32:1761-1767.
- Fleming DM, Crovari P, Wahn U, Klemola T, Schlesinger Y, Langussis A, Oymar K, Garcia ML, Krygier A, Costa H, Heininger U, Pregaldien JL, Cheng SM, Skinner J, Razmpour A, Saville M, Gruber WC, Forrest B, CAIV-T Asthma Study Group. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25:860–869.
- Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Aflunov®: a prepandemic influenza vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2012 Feb;11(2):145-57.
- Griffin MR, Monto AS, Belongia EA, Treanor JJ, Chen Q, Chen J, Talbot HK, Ohmit SE, Coleman LA, Lofthus G, Petrie JG, Meece JK, Hall CB, Williams JV, Gargiullo P, Berman L, Shay DK; U.S. Flu-VE Network. Effectiveness of non-adjuvanted pandemic influenza A vaccines for preventing pandemic influenza acute respiratory illness visits in 4 U.S. communities. *PLoS One*. 2011;6(8):e23085.
- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Olsen SJ, Karron RA, Jernigan DB, Breese JS. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2016–17 influenza season. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(5):1–54.
- Heikkinen T, Young J, van Beek E, Franke H, Verstraeten T, Weil JG, Della Cioppa G. Safety of MF59-adjuvanted A/H1N1 influenza vaccine in pregnancy: a comparative cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Sep;207(3):177.e1-8.
- Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Ziegler T, Heikkinen T. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children aged 9 months to 3 years: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011 Jan;11(1):23-9.
- Herrera MT, Gonzalez Y, Juárez E, Hernández-Sánchez F, Carranza C, Sarabia C, Guzman-Beltran S, Manjarrez ME, Muñoz-Torrico M, Garcia-Garcia L, Sada E, Torres M. Humoral and cellular responses to a non-adjuvanted monovalent H1N1 pandemic influenza vaccine in hospital employees. *BMC Infect Dis*. 2013 Nov 15;13:544.
- Hoft DF, Babusis E, Worku S, Spencer CT, Lottenbach K, Truscott SM, Abate G, Sakala IG, Edwards KM, Creech CB, Gerber MA, Bernstein DI, Newman F, Graham I, Anderson EL, Belshe RB. Live and inactivated influenza vaccines induce similar humoral responses, but only live vaccines induce diverse T-cell responses in young children. *J Infect Dis* 2011;204:845–853.
- Hoft DF, Lottenbach KR, Blazevec A, Turan A, Blevins TP, Pacatte TP, Yu Y, Mitchell MC, Hoft SG, Belshe RB. Comparisons of the humoral and cellular immune responses induced by live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in adults. *Clin Vaccine Immunol* 2017;24:e00414-16.
- Jackson LA1, Campbell JD2, Frey SE3, Edwards KM4, Keitel WA5, Kotloff KL2, Berry AA2, Graham I3, Atmar RL5, Creech CB4, Thomsen IP4, Patel SM5, Gutierrez AF5, Anderson EL3, El Sahly HM5, Hill H6, Noah DL7, Bellamy AR6. Effect of Varying Doses of a Monovalent H7N9 Influenza Vaccine With and Without AS03 and MF59 Adjuvants on Immune Response: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Jul 21;314(3):237-46.
- Julkunen I, Ikonen N, Strengell M, Ziegler T. Influenssavirukset – haaste rokotuksille. *Duodecim*. 2012;128(18):1919-28.
- Karron RA, Talaat K, Luke C, Callahan K, Thumar B, Dilorenzo S, McAuliffe J, Schappell E, Suguitan A, Mills K, Chen G, Lamirande E, Coelingh K, Jin H, Murphy BR, Kemble G, Subbarao K. Evaluation of two live attenuated cold-adapted H5N1 influenza virus vaccines in healthy adults. *Vaccine* 2009; 27:4953–4960.

- Kitphati R, Pooruk P, Lerdsamran H, Poosuwan S, Louisirirotchanakul S, Auewarakul P, Chokphaibulkit K, Noisumdaeng P, Sawanpanyalert, Puthavathana, P. Kinetics and longevity of antibody response to influenza A H5N1 virus infection in humans. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:978–81.
- Khurana S, Chearwae W, Castellino F, Manischewitz J, King LR, Honorkiewicz A, Rock MT, Edwards KM, Del Giudice G, Rappuoli R, Golding H. Vaccines with MF59 adjuvant expand the antibody repertoire to target protective sites of pandemic avian H5N1 influenza virus. *Sci Transl Med*. 2010 Jan 20;2(15):15ra5.
- Khurana S, Verma N, Yewdell JW, Hilbert AK, Castellino F, Lattanzi M, Del Giudice G, Rappuoli R, Golding H. MF59 adjuvant enhances diversity and affinity of antibody-mediated immune response to pandemic influenza vaccines. *Sci Transl Med*. 2011 Jun 1;3(85):85ra48.
- Kistner O, Howard MK, Spruth M, Wodal W, Brühl P, Gerencer M, Crowe BA, Savidis-Dacho H, Livey I, Reiter M, Mayerhofer I, Tauer C, Grillberger L, Mundt W, Falkner FG, Barrett PN. Cell culture (Vero) derived whole virus (H5N1) vaccine based on wild-type virus strain induces cross-protective immune responses. *Vaccine*. 2007 Aug 10;25(32):6028-36.
- Kostianovsky A, Charles P, Alves JF, Goulet M, Pagnoux C, Le Guern V, Mouthon L, Krivine A, Villiger P, Launay O, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Immunogenicity and safety of seasonal and 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccines for patients with autoimmune diseases: a prospective, monocentre trial on 199 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jan-Feb;30(1 Suppl 70):S83-9.
- Kurz X, Domergue F, Slattey J, Segec A, Szmigiel A, Hidalgo-Simon A. Safety monitoring of Influenza A/H1N1 pandemic vaccines in EudraVigilance. *Vaccine*. 2011 Jun 10;29(26):4378-87.
- Lansbury LE, Smith S, Beyer W, Karamehic E, Pasic-Juhás E, Sikira H, Mateus A, Oshitani H, Zhao H, Beck CR, Nguyen-Van-Tam JS. Effectiveness of 2009 pandemic influenza A(H1N1) vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 Apr 11;35(16):1996-2006.
- Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, Dramé M, Clement F, Hons E, Devaster JM, Leroux-Roels G. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Aug 18;370(9587):580-9.
- Luo G, Lin L, Jacob L, Bonvalet M, Ambati A, Plazzi G, Pizza F, Leib R, Adams CM, Partinen M, Mignot EJ. Absence of anti-hypocretin receptor 2 autoantibodies in post pandemrix narcolepsy cases. *PLoS One*. 2017 Dec 8;12(12):e0187305.
- Madan A, Segall N, Ferguson M, Frenette L, Kroll R, Friel D, Soni J, Li P, Innis BL, Schuind A. Immunogenicity and Safety of an AS03-Adjuvanted H7N9 Pandemic Influenza Vaccine in a Randomized Trial in Healthy Adults. *J Infect Dis*. 2016 Dec 1;214(11):1717-1727.
- Mahmud S, Hammond G, Elliott L, Hilderman T, Kurbis C, Caetano P, Van Caesele P, Kettner J, Dawood M. Effectiveness of the pandemic H1N1 influenza vaccines against laboratory-confirmed H1N1 infections: population-based case-control study. *Vaccine*. 2011 Oct 19;29(45):7975-81.
- Melén K, Partinen M, Tynell J, Sillanpää M, Himanen SL, Saarenpää-Heikkilä O, Hublin C, Olsen P, Ilonen J, Nohynek H, Syrjänen R, Kilpi T, Vuorela A, Kirjavainen T, Vaarala O, Julkunen I. No serological evidence of influenza A H1N1pdm09 virus infection as a contributing factor in childhood narcolepsy after Pandemrix vaccination campaign in Finland. *PLoS One*. 2013 Aug 8;8(8):e68402.
- Montplaisir J, Petit D, Quinn MJ, Ouakki M, Deceuninck G, Desautels A, Mignot E, De Wals P. Risk of narcolepsy associated with inactivated adjuvanted (AS03) A/H1N1 (2009) pandemic influenza vaccine in Quebec. *PLoS One*. 2014 Sep 29;9(9):e108489.
- Moro ML, Nobilio L, Voci C, Di Mario S, Candela S, Magrini N; SaFoH1N1 working group. A population based cohort study to assess the safety of pandemic influenza vaccine Focetria in Emilia-Romagna region, Italy - part two. *Vaccine*. 2013 Feb 27;31(10):1438-46.
- Mulligan MJ1, Bernstein DI2, Winokur P3, Rupp R4, Anderson E5, Rouphael N1, Dickey M2, Stapleton JT3, Edupuganti S1, Spearman P6, Ince D3, Noah DL7, Hill H8, Bellamy AR8; DMID 13-0032 H7N9 Vaccine Study Group. Serological responses to an avian influenza A/H7N9 vaccine mixed at the point-of-use with MF59 adjuvant: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Oct 8;312(14):1409-19.

- Mulligan MJ, Bernstein DI, Frey S, Winokur P, Roupheal N, Dickey M, Edupuganti S, Spearman P, Anderson E, Graham I, Noah DL, Mangal B, Kim S, Hill H, Whitaker J1, Emery W1, Beck A1, Stephens K1, Hartwell B1, Ogilvie M1, Rimann N1, Osinski E1, Destefano E1, Gajadhar T1, Strudwick A1, Pierce K1, Lai L1, Yue L1, Wang D1, Ying C1, Cline A1, Foltz T1, Wagner N1, Dull G1, Pacatte T1, Taggart B1, Johnson V1, Haller L1, Looney C1, Li S1, May M1, Myers B1, May R1, Parker L1, Cochran N1, Bowen D1, Bell M1, Scoggins J1, Burns A1, Stablein C1, Wolff M1, Jolles B1, Leung B1, Lambert L1, Shorer S1, Buchanan W1, Murray S1, Chang S1, Gorman R1. Point-of-Use Mixing of Influenza H5N1 Vaccine and MF59 Adjuvant for Pandemic Vaccination Preparedness: Antibody Responses and Safety. A Phase 1 Clinical Trial. *Open Forum Infect Dis*. 2014 Nov 18;1(3):ofu102.
- Nazareth I, Tavares F, Rosillon D, Haguinet F, Bauchau V. Safety of AS03-adjuvanted split-virion H1N1 (2009) pandemic influenza vaccine: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2013 Feb 5;3(2).
- Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, Clark TW, Hoschler K, Lim WS, Medina MJ, Nguyen-Van-Tam JS, Read RC, Warren FC, Zambon M. Immunogenicity and safety of a two-dose schedule of whole-virion and AS03A-adjuvanted 2009 influenza A (H1N1) vaccines: a randomised, multicentre, age-stratified, head-to-head trial. *Lancet Infect Dis*. 2011 Feb;11(2):91-101. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70296-6.
- Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen SL, Hublin C, Julkunen I, Olsén P, Saarenpää-Heikkilä O, Kilpi T. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One*. 2012;7(3):e33536.
- Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, Teich ER, Truscon RK, Baum LL, Rangarajan B, Newton DW, Boulton ML, Monto AS. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med* 2006;355:2513–2522.
- Ohmit SE, Victor JC, Teich ER, Truscon RK, Rotthoff JR, Newton DW, Campbell SA, Boulton ML, Monto AS. Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005–2006 by inactivated and live attenuated vaccines. *J Infect Dis* 2008;198:312–317.
- Omon E, Damase-Michel C, Hurault-Delarue C, Lacroix I, Montastruc JL, Oustric S, Escourrou B. Non-adjuvanted 2009 influenza A (H1N1)v vaccine in pregnant women: the results of a French prospective descriptive study. *Vaccine*. 2011 Dec 6;29(52):9649-54.
- Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):36–44.
- Partinen M, Saarenpää-Heikkilä O, Ilveskoski I, Hublin C, Linna M, Olsén P, Nokelainen P, Alén R, Wallden T, Espo M, Ruusanen H, Olme J, Sätälä H, Arikka H, Kaipainen P, Julkunen I, Kirjavainen T. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One*. 2012;7(3):e33723.
- Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):600-13.
- Phongsamart W, Sirisanthana V, Wittawatmongkol O, Maleesatharn A, Sudjaritruk T, Chearskul P, Aupibul L, Sirisanthana T, Chokephaibulkit K. Immunogenicity and safety of monovalent influenza A (H1N1) 2009 in HIV-infected Thai children. *Vaccine*. 2011 Nov 3;29(47):8705-11.
- Rubinstein F, Micone P, Bonotti A, Wainer V, Schwarcz A, Augustovski F, Pichon Riviere A, Karolinski A; EVA Study Research Group Estudio Embarazo y Vacuna Antigripal. Influenza A/H1N1 MF59 adjuvanted vaccine in pregnant women and adverse perinatal outcomes: multicentre study. *BMJ*. 2013 Feb 4;346:f393.
- Sarkanen T, Vaarala O, Julkunen I, Partinen M. Narcolepsia autoimmuunisairautena. *Duodecim*. 2015;131(12):1153-60.
- Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Hottes TS, Dickinson JA, Crowcroft N, Kwindt TL, Tang P, Charest H, Fonseca K, Gubbay JB, Bastien N, Li Y, Petric M. Effectiveness of AS03 adjuvanted pandemic H1N1 vaccine: case-control evaluation based on sentinel surveillance system in Canada, autumn 2009. *BMJ*. 2011 Feb 3;342:c7297.
- Small AP, Cronin BJ. The Advisory Committee on Immunization Practices' controversial recommendation against the use of live attenuated influenza vaccine is based on a biased study design that ignores secondary protection. *Vaccine* 2017;35(8):1110-1112.
- Song JY, Cheong HJ, Heo JY, Noh JY, Choi WS, Park DW, Lee J, Jeong HW, Kee SY, Kim WJ. Effectiveness of the pandemic influenza A/H1N1 2009 monovalent vaccine in Korea. *Vaccine*. 2011 Feb 4;29(7):1395-8.

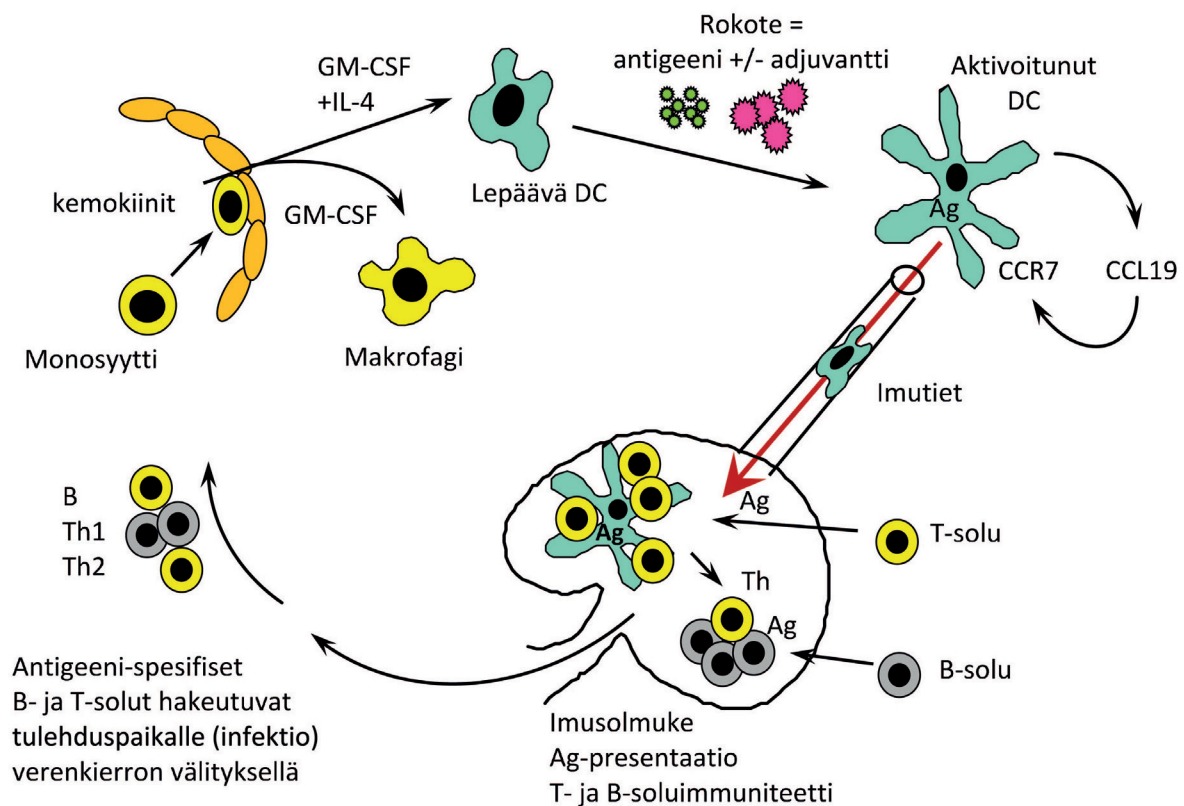
- Suguitan AL Jr, McAuliffe J, Mills KL, Jin H, Duke G, Lu B, Luke CJ, Murphy B, Swayne DE, Kemble G, Subbarao K. Live, attenuated influenza AH5N1 candidate vaccines provide broad cross-protection in mice and ferrets. *PLoS Medicine* 2006;3(9):e360.
- Syrjänen RK, Jokinen J, Ziegler T, Sundman J, Lahdenkari M, Julkunen I, Kilpi TM. Effectiveness of pandemic and seasonal influenza vaccines in preventing laboratory-confirmed influenza in adults: a clinical cohort study during epidemic seasons 2009-2010 and 2010-2011 in Finland. *PLoS One*. 2014 Sep 29;9(9):e108538.
- Strengell M, Ikonen N, Ziegler T, Kantele A, Anttila VJ, Julkunen I. Antibody responses against influenza A(H1N1)pdm09 virus after sequential vaccination with pandemic and seasonal influenza vaccines in Finnish healthcare professionals. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 May;7(3):431-8.
- Talaat KR, Luke CJ, Khurana S, Manischewitz J, King LR, McMahon BA, Karron RA, Lewis KD, Qin J, Follmann DA, Golding H, Neuzil KM, Subbarao K. A live attenuated influenza A(H5N1) vaccine induces long-term immunity in the absence of a primary antibody response. *J Infect Dis*. 2014 Jun 15; 209(12):1860-9.
- Tambyah PA, Wilder-Smith A, Pavlova BG, Barrett PN, Oh HM, Hui DS, Yuen KY, Fritsch S, Aichinger G, Loew-Baselli A, van der Velden M, Maritsch F, Kistner O, Ehrlich HJ. Safety and immunogenicity of two different doses of a Vero cell-derived, whole virus clade 2 H5N1 (A/Indonesia/05/2005) influenza vaccine. *Vaccine*. 2012 Jan 5;30(2):329-35.
- Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, Belshe R, Newman F, Iacuzio D, Wittes J, Bryant M. Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine* 1999;18:899-906.
- Vaarala O, Vuorela A, Partinen M, Baumann M, Freitag TL, Meri S, Saavalainen P, Jauhainen M, Soliymani R, Kirjavainen T, Olsen P, Saarenpää-Heikkilä O, Rouvinen J, Roivainen M, Nohynek H, Jokinen J, Julkunen I, Kilpi T. Antigenic differences between AS03 adjuvanted influenza A (H1N1) pandemic vaccines: implications for pandemrix-associated narcolepsy risk. *PLoS One*. 2014 Dec 15;9(12):e114361.
- Van der Vliet D, Pepin S, Lambert M, Fauchoux N, Donazzolo Y, Dupuy M, Dakowski C, Denis M. Similar immunogenicity of the A/H1N1 2009 pandemic influenza strain when used as a monovalent or a trivalent vaccine. *Hum Vaccin*. 2010 Oct;6(10):823-8.
- Van Kerkhove MD, Hirve S, Koukounari A, Mounts AW; H1N1pdm serology working group. Estimating age-specific cumulative incidence for the 2009 influenza pandemic: a meta-analysis of A(H1N1)pdm09 serological studies from 19 countries. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 Sep;7(5):872-86.
- Vesikari T, Karvonen A, Tilman S, Borkowski A, Montomoli E, Banzhoff A, Clemens R. Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted H5N1 influenza vaccine from infancy to adolescence. *Pediatrics*. 2010 Oct;126(4):e762-70.
- Vesikari T, Forstén A, Herbinger KH, Cioppa GD, Beygo J, Borkowski A, Groth N, Bennati M, von Sonnenburg F. Safety and immunogenicity of an MF59(®)-adjuvanted A/H5N1 pre-pandemic influenza vaccine in adults and the elderly. *Vaccine*. 2012 Feb 8;30(7):1388-96.
- Wang Z, Tobler S, Roayaei J, Eick A. Live attenuated or inactivated influenza vaccines and medical encounters for respiratory illnesses among US military personnel. *JAMA* 2009;301:945-953.
- Zhou Y, Ng DM, Seto WH, Ip DK, Kwok HK, Ma ES, Ng S, Lau LL, Peiris JS, Cowling BJ. Seroprevalence of pandemic H1N1 antibody among health care workers in Hong Kong following receipt of monovalent 2009 H1N1 influenza vaccine. *PLoS One*. 2011;6(11):e27169.

6 Kuvat



Kuva 1. Prepandeemiset, pandeemiset ja kausi-influenssarokotteet.

Oheisessa kuvassa on kaavamaisesti esitetty erilaiset pandemiarokotevaihtoehdot. 1) Elävä heikennetty (MedImmune; Fluenz®) influenssavirusrokote sisältää rekombinanttitekniikoin valmistetun kylmä-adaptoidun virusrokotteen. Viruksen pintaproteiinigeenit (HA ja NA) ovat peräisin pandeemisesta viruksesta, kun taas viruksen ydinosien geenit pohjautuvat kylmäadaptoituun viruskantaan, mistä syystä viruksen lisääntymisoptimalämpötila on 33°C. 2) Prepandeeminen MF59-adjuvantoitu subunit-rokote sisältää vain prepandeemisen/pandeemisen viruksen HA- ja NA-proteiinit (Seqirus; Foclivia®), joita käytetään yhdessä MF59-adjuvantin kanssa. 3) Prepandeeminen AS03-adjuvantoitu influenssarokote (GSK; Adjupanrix®) on puhdistettu, inaktivoitu ja kemiallisesti hajotettu kokovirus (rekombinantti/reassortantti rokotevirus), jossa hajotettu virusantigeeni (split virus) yhdistetään AS03-adjuvantiin. 4) Split virusrokote on reassortanttinen tai rekombinanttinen prepandeeminen/pandeeminen influenssarokote, jossa virus on puhdistettu, inaktivoitu ja kemiallisesti hajotettu (Sanofi Pasteur; Panenza®). Sanofi Pasteur -yrityksen Panenza®-rokotteessa ei ole adjuvanttia. Kuvassa suluissa olevat rokotevalmisteet ovat vastaavalla tavalla tehtyjä kausi-influenssa tai vuoden 2009 pandeemisia rokotteita. Kuva on muokattu julkaisusta Julkunen ym. 2012.



Kuva 2. Immuunivasteen muodostuminen.

Kudoksissa olevat lepäävät dendriittisolut ottavat sisäänsä vieraita antigeenejä, jotka rokotuksen myötä on injisoitu kudoksiin (lihas tai iho). Antigeenin sisäänotto saa aikaan dendriittisolujen aktivoitumisen, minkä seurauksena ne kulkeutuvat paikalliseen imusolmukkeeseen ja esittelevät vieraita antigeenejä T-soluille. Samaan aikaan liukoisia antigeenejä on kulkeutunut imusolmukkeeseen, missä B-solut ottavat ne sisäänsä. Antigeenin esittelyn kautta B-solujen vasta-ainetuotanto käynnistyy vieraita antigeenejä kohtaan. Aktivoituneet T-solut myös edistävät B-solujen aktivaatiota. Mikrobispesifisen immuunivasteen synnyttyä B-solut tuottavat mikrobispesifisiä vasta-aineita ja aktivoituneet antigeenispesifiset T-solut kulkeutuvat verenkiertoon ja hakeutuvat tulehduspaikalle. Rokotteiden adjuvantit tehostavat antigeenien sisäänottoa dendriittisoluihin ja tehostavat solujen aktivaatiota stimuloiden inflammatorista vastetta.

7 Taulukko

Taulukko 1. Pandeemiset influenssarokotevaihtoehdot.

Rokote/lääkeyritys	Mallivirus	Virus/virusantigeenit	Viruksen/virusantigeenien määrä	Adjuvantti	Apuaineet	Määrä (mg)	Valmistajan ilmoittamat jäämäaineet	Kohderyhmä
Fluenz® MedImmune (Astra/Zeneca)	A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)	Elävä heikennetty virus (LAIV)	10E+7 FFU	Ei	–	–	gentamysiini, kananmunaproteiinit, ovalbumiini, gelatiini	24 kk –<18 v
Foclivia® (Focetria®) Seqirus	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	HA, NA pintaproteiinit	7,5 µg HA	M59	Skvaleeni Polysorbaatti (Tween) 80 Sorbitaanitrioleaatti	9,8 1,2 1,2	kananmunaproteiinit, kanamysiini- ja neomysiinisulfaatti, bariumsulfaatti, formaldehydi, cetyylimetyylammonium bromidi (CTAB)	≥6 kk
Adjupanrix® (Pandemrix®) Glaxo-Smith-Kline	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	Hajotettu kokovirus	3,75 µg HA	AS03	Skvaleeni Polysorbaatti (Tween) 80 DL-α-tokoferoli Tiomersaali	10,7 4,9 11,9 5,0	kananmunaproteiinit, ovalbumiini, formaldehydi, gentamysiinisulfaatti, natriumdeoksikolaatti	≥6 kk
Panenza® Sanofi Pasteur	A/California/7/2009 (H1N1)v	Hajotettu kokovirus	15 µg HA	Ei	Tiomersaali	2,0	ovalbumiini, kananmunaproteiinit, neomysiini, formaldehydi, oktoksinoli-9	≥6 kk